

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 45.086

N° 1.505.351

Classif. internat. :

C 07 c // A 61 k; C 07 d

Nouveaux dérivés de l'anthracène et leur préparation.

Société dite : SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES RHÔNE-POULENC résidant en France (Seine).

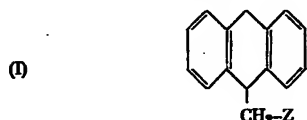
Demandé le 6 janvier 1966, à 16^h 25^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 6 novembre 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 50 du 15 décembre 1967.)

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

La présente invention, à la réalisation de laquelle a participé M. Jean, Clément, Louis Fourché, concerne de nouveaux dérivés du dihydro-9,10 anthracène de formule générale :

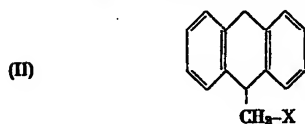


ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, leurs sels d'ammonium quaternaires et leur préparation.

Dans la formule (I), Z représente un radical amino, monoalcoylamino ou dialcoylamino, dans lesquels les radicaux alcoyles contiennent 1 à 5 atomes de carbone, ou un hétérocycle azoté mononucléaire relié au groupement méthylène par son atome d'azote, comportant éventuellement un deuxième hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 5 atomes de carbone ou aralcoyles contenant 7 à 10 atomes de carbone, tel que pyrrolidinyl-1, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 ou alcoyl-4 pipérazinyl-1.

Selon l'invention, les nouveaux dérivés du dihydro-9,10 anthracène de formule générale (I) peuvent être préparés par l'une des méthodes suivantes :

1° Action d'un ester réactif de formule générale :



dans laquelle X représente un reste d'ester réactif, tel qu'un atome d'halogène ou un reste d'ester sulfurique ou sulfonique (par exemple un reste mé-

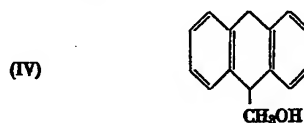
thanesulfonyloxy ou p. toluènesulfonyloxy), sur une amine de formule générale :



dans laquelle Z est défini comme précédemment.

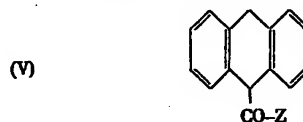
Il est avantageux d'opérer dans un solvant organique inerte, tel qu'un hydrocarbure aromatique, de préférence à la température d'ébullition du solvant, et d'utiliser comme agent de condensation un excès de l'amine de formule générale (III).

Les esters réactifs de formule générale (II) peuvent être préparés à partir de l'alcool correspondant de formule :



décrit par J. Rigaudy et P. Tardieu, C.R. 240 1347 (1955), selon les méthodes habituelles de préparation des esters réactifs à partir des alcools correspondants.

2° Réduction d'un amide de formule générale :

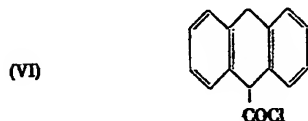


dans laquelle Z est défini comme précédemment.

Cette réduction s'effectue selon les méthodes connues de réduction des amides en amines, de préférence à l'aide d'hydruure d'aluminium lithium à température ambiante ou sous léger chauffage, en présence ou non d'un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique, un amide substitué (di-

méthylformamide) ou un éther (éther éthylique, tétrahydrofuranne).

Les amides de formule générale (V) peuvent être préparés par action du chlorocarbonyl-9 dihydro-9,10 anthracène de formule :



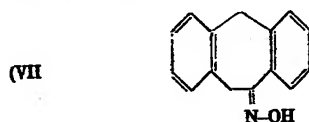
sur une amine de formule générale :



selon les méthodes habituelles de réaction des amines sur les chlorures d'acide.

Le chlorocarbonyl-9 dihydro-9,10 anthracène peut être préparé selon E.L. May et E. Mosettig, *J. Am. Chem. Soc.* 70 689 (1948).

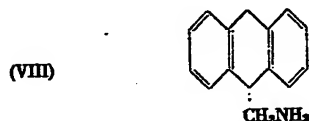
3° Lorsque Z représente un radical amino, réduction de l'hydroximino-10 dibenzo [a,d] cycloheptadiène de formule :



Cette réduction avec transposition est effectuée par action de l'hydruure d'aluminium lithium dans le tétrahydrofuranne.

L'hydroximino-10 dibenzo [a,d] cycloheptadiène peut être préparé selon J. Rigandy et L. Nedelec, *C.R.* 236 1287 (1953).

4° Lorsque Z représente un radical monoalcoyl-amino ou dialcoylamino, alcoylation selon les méthodes habituelles de l'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène de formule :



Lorsque Z représente un radical diméthylamino, il est avantageux d'effectuer cette alcoylation par action de formaldéhyde et de l'acide formique en solution aqueuse, en chauffant le mélange réactionnel vers 80-100 °C.

5° Lorsque Z représente un radical alcoyl-4 ou aralcoyl-4 pipérazino, éventuellement substitué sur les atomes de carbone par un ou plusieurs radicaux alcoyles, action d'une amine de formule générale :



dans laquelle B et B', identiques ou différents, représentent des radicaux éthylène ou des radicaux éthylène substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles, X est défini comme précédemment et R représente un radical alcoyle ou aralcoyle, sur l'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène de formule (VIII).

Cette réaction est effectuée de préférence dans un solvant organique inerte, tel que le diméthylformamide, à la température de reflux du mélange réactionnel.

Les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques (telles que distillation, cristallisation, chromatographie) ou chimiques (telles que formation des sels, cristallisation de ceux-ci puis décomposition en milieu alcalin).

Dans ces opérations la nature de l'anion du sel est indifférente, la seule condition étant que le sel soit bien défini et aisément cristallisable.

Les nouveaux produits préparés selon l'invention peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides et en sels d'ammonium quaternaires.

Les sels d'addition peuvent être obtenus par action des nouveaux composés sur des acides dans des solvants appropriés : comme solvants organiques on utilise par exemple des alcools, des éthers, des cétones ou des solvants chlorés; le sel formé précipite après concentration éventuelle de sa solution et est séparé par filtration ou décantation.

Les sels d'ammonium quaternaires peuvent être obtenus par action des nouveaux composés sur des esters, éventuellement dans un solvant organique, à la température ordinaire ou plus rapidement par léger chauffage.

Les nouveaux dérivés du dihydro-9,10 anthracène de formule générale (I) présentent d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques : ils sont actifs sur le système nerveux central, en particulier comme tranquillisants, antidépresseurs, anticonvulsivants, antiparkinsoniens, antihistaminiques et antisérotonine.

Pour l'emploi médicinal il peut être fait usage des nouveaux produits de formule générale (I), soit à l'état de base, soit à l'état de sels d'addition ou de sels d'ammonium quaternaires pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses d'utilisation.

Comme exemples de sels d'addition pharmaceutiques acceptables, peuvent être cités des sels d'acides minéraux (tels que les chlorhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou organiques (tels que les acétates, propionates, succinates, benzoates, fumarates, maléates, théophylline-acétates, salicylates, phénolphtalines, méthylène bis-β-oxynaphtoates) ou des dérivés de substitution de ces acides.

Comme sels d'ammonium quaternaires pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités des dérivés d'esters minéraux ou organiques tels que les

chloro-, bromo- ou iodométhylates, éthylates, allylates, ou -benzylates, les méthyl- ou éthylsulfates, les benzènesulfonates ou des dérivés de substitution de ces composés.

Il est bien entendu que la présente invention concerne les nouveaux composés décrits comme produits industriels nouveaux mais que ceux-ci, en tant que compositions pharmaceutiques ou remèdes, ne font pas partie de l'invention.

Les doses à utiliser dépendent de l'effet thérapeutique recherché, de la voie d'administration et de la durée de traitement : par voie orale, elles peuvent être comprises généralement entre 5 et 200 mg de produit actif par jour pour un adulte.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

Exemple 1. — Dans une suspension de 68,5 g d'hydruure d'aluminium lithium dans 1 000 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on verse en 25 mn une solution de 133,8 g d'hydroximino-10 dibenzo [*a,d*] cycloheptadiène dans 1 200 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. Au cours de cette addition, la température s'élève de 25 à 60 °C. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 8 heures. Après refroidissement au bain de glace, les produits de la réaction sont traités, avec précaution, successivement par 90,5 cm³ d'eau distillée, 59 cm³ de lessive de soude 5 N et 264 cm³ d'eau distillée. Le précipité qui se forme est essoré et lavé cinq fois par 2 500 cm³ au total de tétrahydrofurane puis par 700 cm³ de chlorure de méthylène. Les filtrats réunis sont évaporés sous pression réduite. Le résidu huileux est repris par 700 cm³ d'éther. La solution obtenue est extraite quatre fois par 650 cm³ au total d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique 2 N. Les solutions acides réunies sont lavées par 400 cm³ d'éther puis alcalinisées par 180 cm³ de lessive de soude 10 N. L'huile qui relargue est extraite trois fois par 900 cm³ au total d'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées huit fois par 1 600 cm³ au total d'eau distillée (jusqu'à neutralité), séchées sur du carbonate de potassium anhydre et évaporées. Le résidu huileux (68 g) est dissous dans 200 cm³ d'éthanol anhydre et traité par 78 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique anhydre dans l'éthanol anhydre (contenant 4,2 moles d'acide chlorhydrique par litre de solution). Après deux heures de refroidissement à 5 °C, les cristaux apparus sont essorés, lavés deux fois par 50 cm³ au total d'éthanol glacé puis deux fois par 50 cm³ au total d'éther et séchés sous pression réduite (2 cm de mercure). On obtient 57,3 g de chlorhydrate d'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène fondant vers 285-290 °C.

Par traitement de ce chlorhydrate avec de la soude aqueuse en excès et extraction à l'éther, on obtient 42,5 g de base qui sont dissous dans 120 cm³ d'hep-

tane bouillant. Après refroidissement, les cristaux apparus sont essorés, lavés deux fois par 50 cm³ au total d'heptane glacé et séchés sous pression réduite. On obtient 39,4 g d'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène fondant à 92-93 °C.

Ce produit cristallise parfois sous une autre forme allotropique fondant à 76-78 °C.

L'hydroximino-10 dibenzo [*a,d*] cycloheptadiène (P.F. 184-185°) peut être préparé selon J. Rigaudy et L. Nedelec, C.R. 236, 1287 (1953).

Exemple 2. — 7,8 g de tosyloxyméthyl-9 dihydro-9,10 anthracène sont traités en autoclave par 250 cm³ d'une solution d'ammoniac dans l'éthanol anhydre (contenant 2,6 moles d'ammoniac par litre de solution). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 7 heures à 100 °C. Après refroidissement et évaporation de l'éthanol, le résidu est repris par 100 cm³ d'eau distillée et 200 cm³ de benzène. La solution organique décantée est extraite trois fois par 200 cm³ au total d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique 2 N. Les solutions acides réunies sont lavées par 50 cm³ d'éther et alcalinisées par 30 cm³ de lessive de soude 10 N. L'huile qui relargue est extraite trois fois au total par 250 cm³ d'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées par 100 cm³ d'eau distillée, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et évaporées. Le résidu (1,2 g) est transformé en chlorhydrate comme décrit dans l'exemple 1. On obtient 1,3 g de chlorhydrate d'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène fondant vers 280-285 °C. Par alcalinisation et recristallisation de la base dans l'heptane, comme décrit dans l'exemple 1, on obtient 0,7 g d'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène fondant à 76-77 °C.

Le tosyloxyméthyl-9 dihydro-9,10 anthracène de départ (P.F. = 134-135 °C) est préparé selon J. Rigaudy et P. Tardieu C.R. 240, 1347 (1955).

Exemple 3. — 9,9 g d'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène sont traités par 13,1 g d'acide formique et 13,6 g d'une solution aqueuse de formol à 30 % (en poids). Le mélange réactionnel est chauffé entre 95 et 100 °C pendant 8 heures. Après refroidissement, on ajoute 40 cm³ d'eau distillée et 40 cm³ d'acide chlorhydrique N. La solution obtenue est lavée par 100 cm³ d'éther puis alcalinisée par 50 cm³ de lessive de soude 10 N. L'huile qui relargue est extraite deux fois par 400 cm³ au total d'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées quatre fois par 300 cm³ au total d'eau distillée, séchées sur du carbonate de potassium anhydre et évaporées. Le résidu (9,4 g) est distillé sous pression réduite (0,3 mm de mercure). On obtient une fraction de cœur huileuse de 8,3 g (Eb._{0,3} = 125-133 °C) qui est dissoute dans 60 cm³ d'acétone anhydre et traitée par 8 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique anhydre dans l'éther anhydre (contenant 4,8 moles d'acide chlorhydrique par litre de solution). Après 15 heures de refroidissement à

3 °C, les cristaux apparus sont essorés, lavés par 25 cm³ d'acétone anhydre puis 50 cm³ d'éther et séchées sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 9 g de chlorhydrate de diméthylamino-méthyl-9 dihydro-9,10 anthracène fondant vers 230-240 °C.

Exemple 4. — A une suspension de 0,85 g d'hydruure d'aluminium lithium dans 60 cm³ d'éther anhydre, on ajoute par petites portions 1,86 g de diméthylaminocarbonyl-9 dihydro-9,10 anthracène. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé deux heures au reflux. Après refroidissement, les produits de la réaction sont traités avec précaution successivement par 1,0 cm³ d'eau distillée, 0,7 cm³ de lessive de soude 5 N et 3,3 cm³ d'eau distillée. Le précipité blanc formé est essoré, lavé trois fois par 75 cm³ au total d'éther puis trois fois par 75 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les filtrats réunis sont lavés trois fois par 60 cm³ au total d'eau distillée et extraits ensuite trois fois par 100 cm³ au total d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique 2 N. Les solutions acides réunies sont alcalinisées par 30 cm³ de lessive de soude 10 N. L'huile qui relargue est extraite trois fois par 200 cm³ au total d'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées par 100 cm³ d'eau distillée, séchées sur du carbonate de potassium anhydre et évaporées. Le résidu (1,6 g) obtenu est transformé en chlorhydrate comme décrit dans l'exemple 3. On obtient 1,7 g de chlorhydrate de diméthylamino-méthyl-9 dihydro-9,10 anthracène, fondant vers 230-235 °C.

Le diméthylaminocarbonyl-9 dihydro-9,10 anthracène de départ (P.F. = 128-130 °C) est préparé par action de la diméthylamine sur le chlorocarbonyl-9 dihydro-9,10 anthracène, dans le benzène.

Le chlorocarbonyl-9 dihydro-9,10 anthracène (P.F. = 56-58 °C) est préparé selon E.L. May et E. Mosettif *J. Am. Chem. Soc.* 70, 689 (1948).

Exemple 5. — A une suspension de 0,8 g d'hydruure d'aluminium lithium dans 60 cm³ d'éther anhydre, on ajoute par petites portions 2,15 g de (méthyl-4 pipérazino) carbonyl-9 dihydro-9,10 anthracène. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé deux heures au reflux. Après refroidissement, les produits de la réaction sont traités avec précaution successivement par 0,95 cm³ d'eau distillée, 0,7 cm³ de lessive de soude 5 N et 3,1 cm³ d'eau distillée. Le précipité blanc formé est essoré, lavé trois fois par 75 cm³ au total d'éther puis trois fois par 75 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les filtrats réunis sont lavés trois fois par 60 cm³ au total d'eau distillée et extraits ensuite trois fois par 100 cm³ au total d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique 2 N. Les solutions acides réunies sont alcalinisées par 30 cm³ de lessive de soude 10 N. L'huile qui relargue est extraite trois fois par 200 cm³ au total d'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées par 100 cm³ d'eau distillée, séchées sur du

carbonate de potassium anhydre et évaporées. Le résidu (1,85 g) est dissous dans 4,0 cm³ d'oxyde d'isopropyle bouillant. Après 17 heures de refroidissement à 3 °C, les cristaux apparus sont essorés, lavés par 2 cm³ d'oxyde d'isopropyle glacé et séchés sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 1,47 g de (méthyl-4 pipérazino) méthyl-9 dihydro-9,10 anthracène fondant à 94-95 °C.

Le (méthyl-4 pipérazino) carbonyl-9 dihydro-9,10 anthracène de départ (P.F. = 143-145 °C) est préparé par action de la méthyl-1 pipérazine sur le chlorocarbonyl-9 dihydro-9,10 anthracène, dans le benzène au reflux.

Exemple 6. — 17,2 g de chlorhydrate d'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène, 13,6 g de chlorhydrate de bis (chloroéthyl) méthylamine, 46,9 g de bicarbonate de sodium et 250 cm³ de diméthylformamide sont chauffés au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, les produits de la réaction sont traités par 1 500 cm³ d'eau distillée et 800 cm³ d'éther. La solution étherée décantée est lavée quatre fois 1 200 cm³ au total d'eau distillée et extraite deux fois par 750 cm³ au total d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique N. Après traitement au noir décolorant, les solutions acides réunies sont alcalinisées par 100 cm³ de lessive de soude 10 N. L'huile qui relargue est extraite deux fois par 1 000 cm³ au total d'éther. Les solutions étherées réunies sont séchées sur du carbonate de potassium anhydre et évaporées. Le résidu obtenu (13,7 g) est dissous dans 30 cm³ d'oxyde d'isopropyle bouillant. Après 17 heures de refroidissement à 3 °C, les cristaux apparus sont essorés, lavés deux fois par 20 cm³ au total d'oxyde d'isopropyle glacé et séchés sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 9,1 g de (méthyl-4 pipérazino) méthyl-9 dihydro-9,10 anthracène, fondant à 94 °C.

Exemple 7. — 9,82 g de chlorhydrate d'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène, 10,7 g de chlorhydrate de bis (chloroéthyl) benzylamine, 26,9 g de bicarbonate de sodium et 150 cm³ de diméthylformamide sont chauffés au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, les produits de la réaction sont traités par 1 150 cm³ d'eau distillée et 550 cm³ d'éther. La solution étherée décantée est lavée cinq fois par 1 000 cm³ au total d'eau distillée et extraite trois fois par 530 cm³ au total d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique N. Après traitement au noir décolorant, les solutions acides réunies sont alcalinisées par 100 cm³ de lessive de soude 10 N. L'huile qui relargue est extraite deux fois par 800 cm³ au total d'éther. Les solutions étherées réunies sont séchées sur du carbonate de potassium anhydre et évaporées. Le résidu (12,2 g) est dissous dans 35 cm³ d'oxyde d'isopropyle bouillant. Après 17 heures de refroidissement à 3 °C, les cristaux apparus sont essorés, lavés trois fois par 30 cm³ au

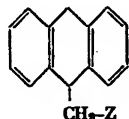
total d'oxyde d'isopropyle glacé et séchés sous pression réduite. On obtient 9,4 g de (benzyl-4 pipérazino) méthyl-9 dihydro-9,10 anthracène fondant à 116 °C.

RÉSUMÉ

La présente invention concerne :

1° A titre de produits industriels nouveaux :

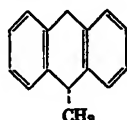
a. Les dérivés du dihydro-9,10 anthracène de formule générale :



dans laquelle Z représente un radical amino, monoalcoylamino ou dialcoylamino, dans lesquels les radicaux alcoyles contiennent 1 à 5 atomes de carbone, ou un hétérocycle azoté mononucléaire relié au groupement méthylène par son atome d'azote, comportant éventuellement un deuxième hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 5 atomes de carbone ou aralcoyles contenant 7 à 10 atomes de carbone;

b. Les sels d'addition et les sels d'ammonium quaternaires des produits selon a.

2° Un procédé de préparation des produits selon 1°, caractérisé en ce que l'on fait réagir un ester réactif de formule générale :

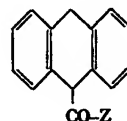


dans laquelle X représente un reste d'ester réactif, sur une amine de formule générale :



dans laquelle Z est défini comme précédemment, puis transforme éventuellement la base ainsi obtenue en sel.

3° Un procédé de préparation des produits selon 1°, caractérisé en ce que l'on réduit un amide de formule générale :

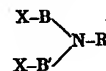


dans laquelle Z est défini comme précédemment, puis transforme éventuellement la base ainsi obtenue en sel.

4° Un procédé de préparation de l'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène, caractérisé en ce que l'on réduit l'hydroximino-10 dibenzo [a,d] cycloheptadiène par l'hydruire d'aluminium lithium dans le tétrahydrofuranne.

5° Un procédé de préparation des produits selon 1° où Z représente un radical monoalcoylamino ou dialcoylamino, caractérisé en ce que l'on alcoyle selon les méthodes connues l'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène, puis transforme éventuellement la base ainsi obtenue en sel.

6° Un procédé de préparation des produits selon 1° où Z représente un radical alcoyl-4 ou aralcoyl-4 pipérazino, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule générale :



dans laquelle B et B', identiques ou différents, représentent des radicaux éthylène ou des radicaux éthylène substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles, X est défini comme précédemment et R représente un radical alcoyle ou aralcoyle, sur l'aminométhyl-9 dihydro-9,10 anthracène.

Société dite :

SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES
RHÔNE-POULENC